

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1972 — N°

LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DES LEUCEMIES AIGUES

(A propos de 124 cas observés à Alger de 1967 - 1972)

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Décembre 1972
par

BAGHRICHE Abdelmalek

Né le 25 Juin 1941 à Sakiet Sidi-Youcef (Tunisie)

MEMBRES DU JURY

M ^r P. COLONNA,	Professeur de Clinique Hématologique.....	Président
M ^r G. ILLOUL,	Professeur de Gastro-Entérologie (Clinique Médicale).	Juges
M ^r A. BELKHODJA,	Maître de Conférences Agrégé (maladies du sang)...	
M ^{me} R. M. HAMLADJI,	Maître de Conférences Agrégée (maladies du sang)...	

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1972 — N°

LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DES LEUCEMIES AIGUES

(A propos de 124 cas observés à Alger de 1967 - 1972)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Décembre 1972

par

BAGHRICHE Abdelmalek

Né le 25 Juin 1941 à Sakiet Sidi-Youcef (Tunisie)

MEMBRES DU JURY

M^r P. COLONNA, *Professeur de Clinique Hématologique.....* *Président*

M^r G. ILLOUL, *Professeur de Gastro-Entérologie (Clinique Médicale).* {
M^r A. BELKHODJA, *Maître de Conférences Agrégé (maladies du sang)...* { *Juges*
M^{me} R. M. HAMLADJI, *Maître de Conférences Agrégée (maladies du sang)...* }

LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DES LEUCÉMIES AIGUES

(A propos de 121 cas observés à Alger de 1967 - 1972)



THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 10 Décembre 1972

par

BACHICHE Abdelhak

né le 25 Juin 1941 à Saida (Algérie)

MEMBRES DU JURY

M. E. COLONNA, Professeur de Chimie thérapeutique
M. G. MLOU, Professeur de Chimie thérapeutique
M. A. BELKADDA, Maître de Conférences de Chimie thérapeutique
M. R. M. HAMAD, Maître de Conférences de Chimie thérapeutique

.....
" SERMENT D'HIPPOCRATE "
" "
.....

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples et selon la tradition d'HIPPOCRATE,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et
de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce
qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés
et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser
le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes
Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai
reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si
je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédis cette thèse:

- à la mémoire de mon père

- à ma mère

- à ma tante

- à ma belle soeur Yamina

- à mon frère Mourad

- à mon neveu Walid

- à mes frères et soeurs

- à toute ma famille

en témoignage de ma profonde affection

- A Monsieur GUENDOUIZ B.
- au Docteur BELHANI Mérim
- à Mademoiselle OTSMANE Mérim
- à Mademoiselle KHARCHI Nadjet
- à tous mes amis
- à tout le personnel de la Clinique Hématologique
- à Monsieur EL-MEGUELLATI Mohamed
- A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX D'ALGER.

En témoignage de notre vive gratitude.

- A nos malades et à leurs parents

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P.COLOMNA

Professeur de Clinique Hématologique

Il nous a accueilli avec une extrême
bienveillance et honoré en nous confiant ce travail.

Il nous a fait l'honneur d'inspirer et
d'orienter ce travail avec sa sollicitude coutumière
et beaucoup de sympathie : nous aurions voulu bien
mieux accomplir la tâche qu'il nous avait confiée
pour rester digne de sa confiance.

Nous lui sommes profondément reconnais-
sant du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant
de présider notre Jury de thèse.

L'assurer de notre gratitude et de notre
respectueux attachement est mal exprimer ce que nous
lui devons.

A NOS JUGES

A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR G. ILLOUL

Nous avons eu le privilège de faire partie
de son équipe médicale au CHU d'Alger.

Il nous a fait découvrir ce qu'était
la rigueur scientifique tout en nous faisant longuement
bénéficier de sa grande expérience clinique.

Ses qualités humaines nous ont servi
d'exemple dans nos rapports avec les malades auxquels
il a prouvé sa bonté et son attachement.

Nous sommes heureux de lui exprimer nos
hommages respectueux et reconnaissants.

A NOTRE MAITRE LE PROFESSEUR AGREGÉ A. BELKHODJA

Nous sommes sensibles à l'honneur
qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail .

Nous le prions de bien vouloir trouver
ici l'expression de notre profonde gratitude, de notre
fidèle attachement et de notre respectueux dévouement.

A MADAME LE PROFESSEUR AGREGÉ R.M. HAMLADJI

Nous sommes heureux de vous compter
parmi nos juges.

Votre savoir et la richesse de votre
contact font de vous le Maître que nous ne cessons
d'admirer.

Nous tenons à vous exprimer notre profonde
gratitude.

:::
: I N T R O D U C T I O N :
: ::

Les leucoses aiguës sont des affections néoplasiques malignes dont la prolifération porte à son début sur les cellules de la moëlle osseuse.

Leur symptomatologie et leur gravité tiennent à la fois de la présence des cellules tumorales et de l'insuffisance myéloïde qui lui est secondaire.

Le traitement cyto-réducteur s'adresse à la prolifération cellulaire, le traitement symptomatique aux conséquences de l'aplasie médullaire. Celle-ci survient dans 15 à 30 % des leucoses aiguës et a vu sa fréquence augmenter avec les thérapeutiques chimiques actuelles dotées d'une forte toxicité.

L'intensité des manifestations cliniques est proportionnelle au degré du déficit médullaire qui est en règle globale. L'anémie, par érythropénie est aggravée par les complications hémorragiques de la thrombopénie.

Les signes infectieux sont parfois absents malgré la granulopénie intense, mais prennent souvent une allure septicémique gravissime.

La nécessité d'un traitement symptomatique dans les leucoses aiguës est évidente, puisque les hémorragies et les septicémies constituent la façon de mourir des sujets qui en sont atteints.

Certains auteurs (J. TANZER et coll.) estiment que 70% des décès de patients leucémiques sont dûs à des septicémies ou au syndrome hémorragique. (Ce qui n'est pas toujours le cas en Algérie). D'autre part, le traitement ~~cyto~~réducteur n'est relativement satisfaisant que dans la mesure où il induit une aplasie médullaire rapide afin d'obtenir au décours de celle-ci la rémission complète d'une leucose aiguë. Cependant, ce risque ne peut être pris qu'à condition de pouvoir réduire au maximum les complications de cette aplasie et de sa durée, par un traitement symptomatique énergique et efficace.

P R E M I E R E P A R T I E

I - BASES THEORIQUES DU TRAITEMENT

A. Anémie

1. Généralités

2. Mécanismes

- a. Envahissement blastique
- b. Erythropoïèse inefficace
- c. Hyperhémolyse
- d. Hémorragie
- e. Effet des médicaments.

B. Hémorragie

1. Généralités

2. Mécanismes

- a. Troubles plaquettaires
- b. Autres mécanismes

C. Infection

II - ARMES THERAPEUTIQUES

A. Anémie

1. Traitement substitutif

2. Traitement spécifique

B. Hémorragie

1. Transfusion de plaquettes

2. Corticothérapie

3. Traitement des coagulopathies de choc

C. Infection

1. "Chambres exemptes de germes pathogènes"

2. Transfusion de globules blancs

3. Antibiothérapie.

BASES THEORIQUES DU TRAITEMENT

A. L'ANEMIE

1. Généralités

Un des symptômes courant révélateur de la leucose aigüe, est la pâleur. Celle-ci se développant parfois de façon soudaine en l'absence de toute hémorragie franche, donne le signe d'alarme et ordonne la pratique d'un examen de sang.

Le plus souvent, le diagnostic est évident dès le premier examen, car en plus de l'anémie on retrouve des signes de leucémie aigüe.

Parfois l'anémie peut rester isolée, elle n'est accompagnée d'aucune modification du sang périphérique; c'est alors qu'un myélogramme devient nécessaire car les risques d'erreur sur un simple hémogramme sont fréquents.

L'étiologie de l'anémie portée, quel en est le mécanisme?

2. Mécanismes

Il y a cinq possibilités théoriques :

a) l'envahissement blastique

Le frottis de la moëlle osseuse permet d'étudier l'activité seulement apparente des différentes lignées hématopoïétiques. Il

donne également une idée sur l'envahissement blastique, et sur le déséquilibre d'une lignée au profit d'une autre. C'est ainsi que la prolifération leucoblastique peut étouffer les érythroblastes le myélogramme paraît riche en éléments immatures granuleux et pauvre en éléments rouges. C'est une affaire "de bon sens" (il n'y a pas de place pour tout le monde !).

Cependant cet argument ne peut être totalement retenu ; l'étude du myélogramme n'a malheureusement pas de "valeur quantitative" et les données de la ponction médullaire varient d'un moment à un autre, d'un point de l'organisme à un autre . Le médulogramme n'est qu'un aspect d'un territoire.

Par ailleurs, l'appréciation de l'activité erythropoïétique est relative et subjective. Dans certains cas, le pourcentage des érythroblastes peut rester normal.

Enfin, les études isotopiques par le radio-fer 59 permettent de chiffrer de façon rigoureuse la production médullaire érythropoïétique. Des résultats variables ont été enregistrés, montrant une production rouge tantôt accrue, tantôt normale, tantôt fortement diminuée.

b) L'érythropoïèse est inefficace

Ce concept est basé sur la constatation que dans certains cas de leucémie avec anémie, on observe un pourcentage d'érythroblastes élevé, un turn-over du fer accru ou normal sans signes d'hémolyse. Ceci nous amène à la conclusion suivante :

- puisque les malades sont anémiés, que les globules rouges ont une durée de vie normale, et que la production d'érythroblastes est suffisante pour compenser la destruction périphérique, il faut admettre la possibilité d'une érythropoïèse inefficace, c'est-à-dire d'une lyse intra-médullaire d'érythroblastes incapables d'arriver à maturation. Les érythroblastes sont détruits sur place.

La critique que l'on peut apporter à ce concept est fondée sur une analogie avec ce qui est observé dans les anémies mégaloblastiques (par carence en vit B_{12} ou acide folique) où la moëlle est riche et le sang pauvre.

Mais, il est possible aussi, que les érythroblastes soient anormaux, malins, non fonctionnels, comme ceux du syndrome de DI GUGLIELMO.

Il est possible enfin que la maladie, comporte un facteur inhibant la maturation des érythroblastes.

c) hyper-hémolyse

L'élément hémolytique est parfois évident, suspecté cliniquement par l'ictère, il est confirmé par un taux **excessif** de bilirubinémie, une élévation du nombre des réticulocytes mais, cette possibilité est en fait assez rare. Les stigmates de l'hyper-hémolyse sont souvent absents; il n'y a aucune traduction clinique ni modification biologique. Il est admis actuellement qu'il peut exister une hyper-hémolyse **occulte**, et l'étude de la durée de vie des hématies marquées au chrome 51 confirme la fréquence de cette composante hémolytique.

Pourquoi la libération érythrocytaire reste-t-elle inférieure à ce qu'elle devrait être compte tenu de cette hémolyse ? La réponse est que si une moëlle osseuse normale répond facilement **aux** besoins accrus une moëlle leucémique le fait plus difficilement.

En fait, le mécanisme de cette hémolyse reste encore obscur.

- il n'y a pas d'anomalie intrinsèque du Globule rouge décelable.
- il n'y a pas d'anti-corps anti-érythrocytaires décelables.

d) l'hémorragie

Les signes hémorragiques sont proportionnels au degré de

la thrombopénie. Il peut exister un grand syndrome hémorragique aggravant l'anémie déjà préexistante mais le saignement peut rester occulte, prolongé, sans aucune exteriorisation.

Un saignement minime tel qu'un purpura pétéchial évoluant depuis peu de temps ne devrait pas entraîner une anémie aussi profonde.

e) Effet des médicaments

Dans le cadre des cytopénies médicamenteuses, on sait que toutes les drogues anti-leucémiques sont toxiques sauf les corticoïdes et, peut être la L. Asparaginase.

L'atteinte des trois lignées est de règle, reste à savoir quand l'anémie apparaît la première ?

En conclusion, nous voyons que le mécanisme propre de l'anémie au cours des leucoses aiguës est sans doute très complexe et fait intervenir plusieurs facteurs qui sont souvent intriqués.

B. L'HEMORRAGIE

1. Généralités

Le syndrome hémorragique est habituel dans les leucémies aiguës et il en est fréquemment le premier signe révélateur.

- Il peut s'agir d'hémorragies cutanées, muqueuses ou viscérales.

a) Les hémorragies cutanées

Elles sont constituées par des pétéchies généralisées le plus souvent au tronc, et aux membres, et par de nombreuses echymoses.

b) Les hémorragies muqueuses

Elles sont représentées essentiellement par des gingivorragies et des epistaxis .

c) Les hémorragies viscérales

Elles se présentent sous formes d'hématémèses, mélèna, hématurie et grandes métorragies chez la femme.

Il faut particulièrement insister sur les hémorragies cérébro-méningées qui sont toujours redoutées en présence d'hémorragies au fond d'oeil.

2. Mécanismes

Le mécanisme de ces hémorragies relève :

a) d'un trouble plaquettaire

Il y a une thrombocytopénie, et une diminution des mégacaryocytes.

La thrombocytopénie existe toujours ; le taux des thrombocytes, assez bas dans la majorité des cas, est de l'ordre de 10.000/mm³ à 50.000/mm³. Le taux critique est voisin de 50.000/mm³ au dessus duquel il n'y a pas d'hémorragie. Au dessous de ce taux, le saignement apparaît.

Cependant des exceptions sont notées et les hémorragies peuvent survenir alors que le taux des thrombocytes est supérieur à 50.000/mm³ de même que certains leucémiques ne présentent aucun saignement bien que le nombre des plaquettes soit inférieur au seuil critique. Ceci indique sans doute la possibilité d'un trouble fonctionnel plaquettaire :

- anomalie morphologique
- troubles de l'aggrégabilité ou de l'adhésivité des plaquettes.

b) autres mécanismes

D'autres mécanismes peuvent également intervenir dans l'apparition de ces hémorragies.

En effet la thrombopénie s'accompagne en général de trouble de la crase sanguine tel que l'allongement du temps de saignement, la diminution de la rétractibilité du caillot, la mauvaise consommation de la prothrombine (diminution du temps de Quick).

Une augmentation de la fibrinolyse est l'apanage de la forme dite à "promyélocyte". Enfin l'action de facteurs anti-héparine, d'origine microbienne, a été évoquée.

C. INFECTION

Les signes infectieux sont également de gravité très variable ; souvent absents malgré une granulopénie intense ou limités à des infections trainantes des voies respiratoires hautes. Ils peuvent prendre néanmoins une allure beaucoup plus dramatique.

Deux complications infectieuses sévères sont retrouvées :

1°) Angines ulcéro-nécrotiques, type "angine agranulocytaire". Elle se traduit, dans un tableau de toxi-infection plus ou moins fébrile, par des ulcérations nécrotiques, hémorragiques ou recouvertes de fausses membranes grisâtres. A cette angine s'associent souvent des ulcérations labiales.

2°) Le muquet est fréquent dans les leucoses aigues ; souvent aggravé par l'emploi d'une antibiothérapie massive et aveugle.

La moniliase siège à la face interne des joues, elle peut s'étendre

à tout le tube digestif et aux voies respiratoires supérieures.

La fièvre prolongée, en plateau ou en clochers avec des frissons septicémiques ont imposé de multiples hémocultures.

La fièvre était considérée auparavant comme une manifestation habituelle du processus de la maladie en cause bien que le mécanisme ne soit pas compris.

Dans tous les cas, la fièvre dans les leucémies doit être considérée comme la conséquence d'une infection inéluctable. Le staphylocoque pathogène est encore une cause importante des complications infectieuses, mais d'autres germes ordinairement non pathogènes prennent une importance de plus en plus grande dont les plus communs sont :

- *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia Coli*.

Des degrés sévères de leucopénie sont associés à une infection plus sévère et généralisée.

Etant la conséquence d'une hypoplasie médullaire induite par une chimiothérapie intensive, la leucopénie a vu sa fréquence augmenter et avec elle la potentialité d'un plus grand nombre d'infection.

Par ailleurs, la très large utilisation des antibiotiques parfois de manière systématique devant toute fièvre ou toute leucopénie sans foyer d'infection évident a permis d'abord une sélection plus grande dans le type bactériens et par suite de germes antibiorésistants.

ARMES THERAPEUTIQUES

Au cours d'une aplasie médullaire, l'idéal serait de remplacer les cellules hématopoïétiques du malade par d'autres cellules souches normales et totalement fonctionnelles. C'est là le but des tentatives de greffes de moëlle osseuse allogénique.

Les difficultés techniques et surtout immunologiques qu'elles posent ont fait qu'elles n'ont pas dépassé encore le stade expérimental malgré un solide support théorique.

Comme les résultats des diverses tentatives visant à améliorer la fonction médullaire, bien qu'intéressants, sont pour le moment dans l'ensemble décevants; le traitement des insuffisances médullaires est jusqu'à présent essentiellement symptomatique et substitutif qui a non moins d'importance que la chimiothérapie et tend à constituer une discipline autonome : la réanimation hématologique qui a pour but, rappelons le, de remédier aux conséquences de l'aplasie médullaire qui constitue le fond même de la maladie.

- L'aplasie myéloïde a trois conséquences facheuses : l'anémie, l'agranulocytose et la thrombopénie.

A. Traitement de l'anémie

L'anémie, symptôme banal chez les leucémiques et facteur de décès retrouvé fréquemment dans cette affection, doit retenir avec

une attention particulière, la vigilance des thérapeutes.

Le traitement dans le cadre de l'anémie présente deux volets dont le premier s'adresse à un traitement curatif et le second au traitement spécifique anti-leucémique.

1. Traitement substitutif

Les transfusions sanguines et surtout globulaires en sont la base essentielle.

a) Sang total

Les transfusions sanguines doivent tendre à assurer la restauration de la masse sanguine, tout en apportant la totalité de ce qui peut manquer (globules rouges, plaquettes, etc...) c'est-à-dire ramener l'hématocrite aux environs de 30 à 35 p. cent, chiffre qui est suffisant pour assurer, aux malades, une vie subnormale autorisant même une activité physique modérée.

Le sang a sur ses dérivés l'avantage d'être plus facilement obtenu et immédiatement disponible dans les chambres froides des Centres de Transfusions Sanguines.

Le sang prélevé après recueil de 400 ml sur 75 ml d'un anti-coagulant, le plus souvent l'ACD, est conservé à plus 4°C et doit être utilisé au maximum 15 à 21 jours après son recueil.

Le groupage est fait selon les deux techniques de BETH VINCENT et SIMONIN pour le système ABO et un sérum anti-D pour le système Rhésus

tout en sachant que "les donneurs universels dangereux" doivent être signalés. Les Centres de Transfusions doivent en outre procéder à un dépistage systématique de certaines infections (BW, recherche de paludisme, et de l'antigène Australien chez tous les donneurs de sang afin de diminuer considérablement le risque d'hépatite transmise.

Si les transfusions de sang total sont une arme thérapeutique relativement maniable elle ne doivent cependant pas être trop fréquentes car elles risquent de bloquer tout à fait l'activité médullaire.

L'accident hémolytique par incompatibilité de groupe, qui représente la complication majeure, survenant le plus souvent d'une erreur de groupage (étiquetage de flacons, entre autres : ce qui est rare) et dont la gravité tient dans l'apparition rapide d'une insuffisance rénale par néphropathie tubulaire avec oligo-anurie, azotémie et désordres électrolytiques.

La répétition des transfusions multiplient les risques d'iso-immunisation, d'hépatite et d'hémochromatose.

En effet l'on se devra de rechercher périodiquement l'iso-immunisation. Il semblerait même préférable d'établir, au départ, le génotype du groupe sanguin en tenant compte des antigènes Rhésus, Kell, Duffy, Kidd, etc... De toutes manières quand l'iso-immunisation est apparue il convient de n'administrer que des sangs parfaitement compatibles. L'apparition d'anticorps anti-leucocytes pourra être prévenue par l'administra-

tion de culots globulaires débarrassés de leucocytes.

Quant à l'hépatite du sérum homologue, l'administration de gamma-globulines en même tant que les transfusions peut la prévenir. Cependant malgré ses résultats probants la généralisation de cette méthode reste tributaire de son coût (excessif). De toutes manières les Centres de transfusions font un dépistage actif de l'hépatite parmi les donneurs de sang.

Enfin l'hémochromatose post-transfusionnelle représente, théoriquement, un gros danger car elle est inéluctable à partir de 100 transfusions ; chaque litre de sang apporte, dans l'hémoglobine des globules rouges transfusés, 500 mg de fer qui ne peut plus être excrété et se déposera dans les réserves une fois les globules rouges parvenus à leur terme normal (dans les anémies réfractaires polytransfusés l'hémochromatose survient à partir de 30 à 40 grammes de fer accumulé). Mais il faut dire que cet incident n'est pas fréquent dans les leucoses car les leucémiques font rarement l'objet d'un nombre aussi impressionnant de transfusions ; donc le risque d'hémosidérose n'est pas très grave dans ce cas ; il n'en est pas de même avec le processus de sensibilisation (iso-immunisation) et là la pratique de la recherche d'agglutinines irrégulières s'impose pour éviter au malade une issue fatale.

b) exanguino-transfusion

Si les transfusions de sang total sont de manipulation cou-

rante l'exanguino-transfusion, avec du sang frais iso-groupe prélevé sur verre siliconé ou sac en plastique, ne garde plus qu'un intérêt historique.

c) Purée globulaire

Elle ne représente qu'un traitement symptomatique sans efficacité réelle bien qu'elle soit théoriquement l'une des meilleures indications dans le traitement de l'insuffisance myéloïde puisque les concentrés globulaires apportent ce que la moëlle ne fabrique pas ; de plus l'anémie, s'accompagnant presque toujours d'une hypervolémie plasmatique, ils apportent la même quantité de globules rouges sous un faible volume et évitent ainsi les surcharges.

Cependant ils ont le grave inconvénient de nécessiter, pour leur préparation, une grande manipulation de plasma, qui malgré les précautions d'aseptie observées, n'écarte pas la possibilité d'une contamination surtout bactérienne, toujours possible lorsque les concentrés globulaires sont obtenus selon le procédé de la centrifugation discontinue. C'est pourquoi cette technique est aujourd'hui discréditée.

L'avènement des doubles sacs plastiques, permettant l'extraction du plasma en systèmes clos, devrait entraîner la généralisation de ce procédé grâce auquel la totalité du sang peut être utilisée pour préparer les deux composants principaux du sang à savoir le plasma et les concentrés globulaires. Ces doubles sacs sont placés dans les godets, munis d'adaptateurs, d'une centrifugeuse réfrigérée. Après centrifugation le

plasma séparé est transféré stérilement dans le deuxième sac. A la fin de l'opération, dont le rendement est un peu inférieur à celui de la première méthode, le concentré globulaire préparé ainsi peut être conservé **15** jours au maximum.

En somme le but final de ce traitement substitutif est d'approcher autant que possible du taux d'hémoglobine normal permettant ainsi d'amender l'anémie.

2. Traitement spécifique

Le deuxième volet du traitement anti-anémique s'adresse au traitement spécifique qui en bloquant à différents stades la multiplication des cellules leucoblastiques contribue (si l'on peut dire) à libérer la fonction érythropoïétique et donc à corriger l'anémie.

B. Traitement de l'hémorragie

L'hémorragie, signe et complication souvent fatale de la maladie, bénéficie d'un traitement aussi puissant que varié.

1. Transfusion de plaquettes

Les concentrés de plaquettes constituent un progrès réel dans le traitement symptomatique de la leucémie aiguë. L'indication de ces transfusions, chez les leucémiques soumis à une chimiothérapie intensive, est posée de façon systématique pour permettre à ces sujets

de passer le cap de l'aplasie médullaire fréquente au cours du traitement anti-leucémique spécifique.

- Aux extraits plaquettaires et aux plaquettes lyophilisées qui sont inefficaces on préfère les plaquettes vivantes qui permettent d'assurer une réelle hémostase.

D'une manière générale elles doivent être injectées en quantité suffisante . Les modalités de préparation dans ce dernier cas sont variées et les problèmes soulevés complexes.

. En pratique on peut demander des transfusions de sang frais prélevé sur matériel siliconé. En fait, outre le coût excessif, elles apportent peu de plaquettes en comparaison des quantités exigées pour l'hémostase . (extraits plaquettaires et plaquettes lyophilisées).

. Aussi il est beaucoup plus avantageux d'utiliser du plasma enrichi en plaquettes (P.R.P.) délivré par les Centres de Transfusion sous forme de P.R.P., qui est obtenu après centrifugation du sang sur verre siliconé ou mieux en sac plastique, à basse vitesse (2100 tours par minutes, 10 minutes à 8-12° C) pour éliminer les globules rouges. Mais outre les accidents de surcharge plasmatique, compte tenu du volume total qu'il faut injecter au malade pour compenser le déficit plaquettaire, cette technique qui fait appel à un plasma dont on ne peut, selon les conditions exigées par la méthode employée, éliminer totalement les globules rouges expose à un problème important. Les transfusions devant être répétées fréquemment pendant des périodes plus ou moins longues comprises entre quelques jours et exceptionnellement plusieurs semaines,

qui entraîne une immunisation progressive du receveur ; cette immunisation entraîne, en effet, une hyperdestruction plaquettaire et l'inefficacité des plaquettes transfusées.

- La meilleure méthode consiste à injecter des concentrés plaquettaires obtenus par centrifugation de plasma enrichi. Ces derniers ont l'avantage d'apporter sous un faible volume des quantités appréciables de plaquettes. Cependant cette technique soulève beaucoup de problèmes du fait des nombreuses manipulations qu'elle exige. En effet les donneurs de sang choisis, on utilise pour le prélèvement (et tous les auteurs sont d'accord à l'heure actuelle) comme anticoagulant l'ACD ou mieux un excès d'ACD (pH 6,5) pour éviter l'aggrégation des plaquettes. Le prélèvement peut se faire sur EDTA mais il est moins efficace car il entraîne une moins bonne conservation. Ces concentrés plaquettaires sont obtenus après deux centrifugations successives, dans un triple sac de plastique, la première pour séparer le plasma riche en plaquettes, la seconde pour séparer celle-ci du plasma. La centrifugation est obtenue à 8-12° C, à haute vitesse (3600 tours par minutes pendant 30 minutes) du PRP; le culot plaquettaire sédimenté au fond du sac est resuspendu dans 20 à 40 ml de plasma. Le meilleur rendement de remise en circulation se fait avec les plaquettes prélevées en solution ACD hyperacidifié, technique indispensable pour éviter l'aggrégation plaquettaire spontanée; la remise en circulation des plaquettes selon cette méthode est le double de celle des plaquettes prélevées en ACD normal et la séquestration splénique presque nulle.

Les modalités des transfusions plaquettaires précisées il convient de se pencher sur les problèmes et inconvénients qu'elles soulèvent.

. En tout premier lieu la difficulté majeure provient des questions que soulève leur conservation et ceci quand on sait que seule la moitié (et même moins que la moitié) des plaquettes subsistent après 24 heures. Il en résulte comme conséquence logique l'impossibilité de constituer des stocks.

. De plus on sait que les préparations multiples sont nécessaires pour obtenir des quantités suffisantes de concentré plaquettaire. Aussi faut-il collecter suffisamment de sang. Or chez un donneur, chez lequel le prélèvement ne doit pas excéder 500 ml, on recueille au maximum 10^{11} plaquettes.

Mais le tiers de ce taux est inévitablement détruit. Ce qui revient à dire, sous forme de chiffre, qu'il ne reste que $0,7 \times 10^{11}$.

Il faut, en outre, savoir que les besoins, s'adressent à quatre litres de masse sanguine; les transfusions de concentré plaquettaire devraient ramener le taux initial des plaquettes, chez le leucémique, (presque nul) à $100.000/\text{mm}^3$ c'est-à-dire à quatre $\times 10^{11}$ plaquettes.

Il faudrait donc retrouver une quantité de $0,7 \times 6 \times 10^{11}$ environ; ce qui correspondrait à trouver 6 donneurs pour un malade et cela, il faut en convenir, n'est pas une mince difficulté. De surcroît cette quantité se trouve accrue par deux faits, à savoir :

- le premier tient à la durée de vie des plaquettes, chez le transfusé, dont 50 p. cent disparaissent en huit heures, ce qui revient à dire

qu'il faut tripler la transfusion chaque jour. La conséquence qui en résulte, du moins théoriquement, est qu'il faut 18 donneurs pour satisfaire et corriger le taux de plaquette chez le sujet transfusé.

- Les besoins sont encore plus accrus (doublés) si une infection, une fièvre ou coagulation intravasculaire disséminée (CID) qui apparaît; ce qui nous impose, toujours pour le même malade, la nécessité de collecter du sang chez 36 donneurs (18×2).

Ainsi la collection du sang pose un problème réellement compliqué voire insoluble.

En fin de compte chez un leucémique aplasique les quantités à injecter sont considérables et varient entre quatre et huit unités de plaquettes.

- les transfusions plaquettaires soulèvent les mêmes problèmes immunologiques que ceux du sang total car elles sont immunisantes et l'apparition d'iso-anticorps antiplaquettaires n'est pas une contre-indication formelle aux transfusions plaquettaires ultérieures sous réserve d'un apport massif de plaquettes qui permet de compenser en partie ces inconvénients sans qu'il soit nécessaire de tenir compte absolument de groupes spécifiques de plaquettes.

Au total le but final de toutes ces transfusions est de pallier à un déficit plaquettaire important, d'arrêter une hémorragie intarissable chez un leucémique déjà anémié, en attendant que l'effet du traitement spécifique agisse et que la moëlle osseuse reprenne une activité mégacaryocytaire à peu près normale.

Dans tous les cas, il faut protéger complètement un malade adulte dont le taux de plaquettes est inférieur à $10.000/\text{mm}^3$.

2. Corticothérapie

Les corticoïdes, utilisés dans le traitement des leucémies surtout lymphoblastique car doués d'un effet lymphopéniant certain, sont dans l'ensemble décevants en dehors de leur action symptomatique sur la fragilité capillaire et éventuellement sur les anticorps anti-plaquettaires; peut être leur action s'étendait à la stimulation de la plaquettogénèse.

Leur mode d'administration leur confère un intérêt supplémentaires puisqu'ils peuvent être utilisés par toutes les voies (per os IM, IV). Tous les corticoïdes sont actifs mais les plus utilisés sont la Prednisone et ses dérivés; la dose dépendant du degré de l'accident hémorragique.

La rançon de l'efficacité relative de ces drogues est leur toxicité (digestive : perforation ; action sur le métabolisme glucidique: syndrome Cushingoïde; diminution des mécanismes de défense de l'organisme) si l'on ne prend pas les précautions nécessaires et les accidents auxquels ils donnent lieu doivent être soigneusement prévenus (surveillance du poids, de la tension artérielle, de la glycémie etc...).

3. Traitement des coagulopathies des chocs

Une coagulopathie intravasculaire a été signalée dans certaines leucémies aiguës à promyélocytes. Elle s'accompagne souvent d'une augmentation des produits de dégradation de la fibrine.

Son traitement associe l'héparine, anticoagulant énergétique, mais qui doit être administré sous surveillance clinique et biologique stricte (perfusions constantes) et dont l'action antithrombine peut aboutir à des risques d'aggravation de l'affection . Sa seule indication se trouve dans le traitement de la leucémie promyélocytaire.

L'acide épailon caproïque (AEC), inhibiteur de l'activation du plasminogène peut être associé à l'héparine ou utilisé seul mais ne doit pas être administré sans avoir de fortes présomptions qu'il s'agisse d'une fibrilyse. En effet, si la diminution du fibrinogène est due à une coagulation intravasculaire, l'organisme a alors besoin de son système fibrinolytique, pour lutter contre les thromboses disséminées.

Le fibrinogène doit trouver sa place dans le traitement de l'ACID.

C. LA LUTTE CONTRE L'INFECTION

C'est la première précaution à prendre au cours d'une leucémie pour pallier aux conséquences des médications médullo-toxiques.

1. Les chambres exemptes de germes pathogènes

Elles existent dans toute grande unité de réanimation hémato - cancérologique malgré leur coût particulièrement onéreux.

Leur efficacité est différemment appréciée par les auteurs et certains, avec un recul de quelques années, ont déjà fait le bilan de leur emploi en affirmant leur efficacité (Schneider et coll. 1969);

d'autres, tout en reconnaissant leur utilité, ne cachent pas leur déception, en l'absence de possibilité de contrôle de septicémies à germes gram négatif d'origine endogène. De toute façon il est évidemment dommageable pour le malade, atteint de leucémie aiguë de le laisser dans une salle d'hôpital habituelle qui serait par sa richesse en germes virulents un endroit hautement infectant.

2. Les transfusions des globules blancs

L'intérêt des transfusions des globules blancs est considérable car elles permettent de juguler les infections graves contre lesquelles une antibiothérapie isolée est inefficace.

Les leucocytes injectés proviennent habituellement de donneurs atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) mais depuis quelques années l'utilisation de "granulocytes" normaux est devenue possible.

- Les transfusions de leucocytes de donneurs atteints de LMC :

Ces transfusions sont satisfaisantes par le nombre important de leucocytes qu'elles contiennent et par l'immaturité des cellules qu'elles apportent à l'organisme du malade où elles sont capables de se diviser et donc de multiplier d'une façon sensible le nombre de granulations pendant quelques jours.

Cependant cette technique est limitée parce qu'elle fait appel à des donneurs atteints de leucémie myéloïde chronique dont le recrutement est nécessairement insuffisant sauf dans les grands Centres d'Hématologie.

- Les transfusions de granulocytes normaux :

L'utilisation de granulocytes normaux dans le traitement substitutif d'une aplasie médullaire d'origine leucémique ou iatrogène est devenue possible grâce au séparateur de cellules IBM - NCI qui procède à l'extraction de granulocytes par centrifugation continue in vivo.

Il est possible d'extraire une quantité de granulocytes voisine de $01-10^{10}$ à partir d'un seul donneur normal, alors que cette concentration ne pouvait être obtenue par plasmaphérèse classique qu'en disposant d'une centaine de donneur.

Le coût de cette technique la limite encore davantage que la précédente.

3. L'Antibiothérapie

La gravité et la fréquence des infections bactériennes chez les sujets atteints d'hémopathie maligne font que l'utilisation des antibiotiques est un fait courant en Cancérologie hématologique.

L'antibiothérapie pose ici, en plus de ses difficultés propres, les problèmes particuliers car la fièvre est quasi-constante alors que l'infection n'est pas toujours évidente.

L'efficacité du traitement antimicrobien dépend ici comme ailleurs de la nature du germe, du choix de ce qu'on prescrit, de la posologie et de la durée du traitement prescrit.

En pratique trois éventualités peuvent se présenter :

- Le malade est apyrétique :

L'erreur serait d'instituer une antibiothérapie "préventive"

inutile voire dangereuse par la sélection des germes résistants qu'elle peut provoquer.

Quand bien même il n'existe pas de foyer infectieux patent il est recommandable de pratiquer des prélèvements muqueux multiples, de contrôler l'état dentaire du malade et de prendre des mesures élémentaires d'aseptie telles que la suppression des visites, l'isolement du malade et l'interdiction de gestes dont on ne peut contrôler l'aseptie.

- Le malade est fébrile mais l'infection bactérienne n'est pas évidente :

La recherche d'un ou des germes responsables doit toujours être pratiquée par des prélèvements répétés à différents endroits et il est illogique d'en attendre les résultats avant d'instituer un traitement antibactérien surtout si le malade est en aplasie médullaire.

Dans ce cas il est fait appel non pas à un seul antibiotique mais à une association synergique de substances à large spectre telles que les Bêta-lactamines ou céphalosporines associés aux aminosides.

- l'infection est évidente :

Que le sujet soit ou non en aplasie médullaire, l'antibiothérapie est impérative et son choix dépend du germe causal dont l'isolement est nécessaire pour la détermination de la concentration minimale inhibitrice de l'antibiotique.

Celle-ci n'a cependant qu'une valeur d'indication soit parce qu'il existe un foyer d'infection où l'antibiotique pénètre peu, soit parce qu'il existe une faible diffusibilité de l'antibiotique dans les tissus d'une manière générale, soit enfin parce que ces malades sont sous fortes doses de cortisone; ce qui les rend encore plus vulnérables aux infections.

En pratique la dose inhibitrice est multipliée par cinq ou six fois la dose bactériologique théoriquement utile.

Le choix entre plusieurs associations d'antibiotiques permet d'obtenir un effet bactéricide satisfaisant tout en évitant les fortes doses d'antibiotiques, qui, en plus de leur toxicité propre ont ouvert la porte aux infections à levures.

Ce choix est toujours possible quand il s'agit d'infection à gram négatif et il est particulièrement limité pour les bacilles gram négatif et les levures.

Le traitement de ces espèces microbiennes pose encore des problèmes car peu d'antibiotiques agissent sur elles et il s'agit de substances toujours toxiques dont la dose ne peut être augmentée qu'en cas de sensibilité limite.

DEUXIEME PARTIE

II - ETUDE PERSONNELLE

I/ - LES CAS ETUDIES

II/ - LES TRAITEMENTS APPLIQUES ET LES RESULTATS OBSERVES

A) Malades traités à l'Etranger

B) Traitement de l'anémie

C) Traitement de l'infection

D) Traitement du syndrome hémorragique

III/ - LES ASPECTS SYMPTOMATIQUES DU DECES

I - LES CAS ETUDIÉS

L'étude porte au total sur 124 malades. L'exposé des méthodes de traitement anti-leucémique a été fait par TANNOUS (Novembre 1972) dans sa thèse récente qui porte sur 132 cas observés pendant la même période. La différence (08 cas) entre notre travail et le sien est dûe au fait que les malades traités en 1972 (08) ne sont pas inclus dans cette étude.

Parmi les malades étudiés on trouve 44 adultes du sexe masculin, 28 du sexe féminin, 40 garçons et 12 filles.

Le diagnostic cytologique, basé sur la morphologie cellulaire après coloration panoptique au May-Grunwald-Giemsa a permis de classer leur affection en leucémie aigue Lymphoblastique (LAL) : 63 cas et leucémies aigues myéloblastiques (LAM) : 61 cas. Les rares formes myélomonocytaires ont été classées avec les LAM. Le tableau I précise cette répartition en fonction du type cytologique du sexe et de l'âge.

A D U L T E S		E N F A N T S		TOTAL
Hommes	Femmes	Garçons	filles	
LAL	10	28	5	63
LAM 24	18	12	7	61
TOTAL 44	28	40	12	124

TABLEAU I : Répartition des cas.

Sur ces 124 malades furent observés 68 rémissions dont 44 LAL et 24 LAM.

Parmi les 56 malades qui n'ont pas bénéficié d'une rémission 28 sont morts dans la première semaine, 12 dans la seconde semaine et 11 ultérieurement (les cinq autres malades n'ayant pas été soumis à un traitement symptomatique), soit 40 dans les deux premières semaines, délai qui est considéré comme nécessaire pour que le traitement anti-leucémique appliqué agisse. Autrement dit, 40/56, soit 71% des malades qui n'ont pu bénéficié d'une rémission

n'ont pas survécu le temps nécessaire pour que le traitement anti-leucémique agisse.

Le tableau II montre ces résultats thérapeutiques.

	R E M I S S I O N	D E C E S			TOTAL
		1 ^{re} semaine	2 ^e semaine	Plus tard	
LAL	44	10	05	03	62 LAL
LAM	24	18	07	08	57
TOTAL	68	28	12	11	119

TABLEAU II : Résultats thérapeutiques.

N.B. : 05 malades (04 LAM, et 01 LAL) n'ont pas fait l'objet d'un traitement symptomatique. Ce qui porte au total : 119 plus 05 égale 124 cas.

II - TRAITEMENTS APPLIQUES ET RESULTATS OBSERVES

A/ - Nous ignorons le détail des traitements appliqués à 04 malades traités à l'étranger mais nous connaissons leurs données hématologiques initiales.

B/ - Traitement de l'anémie :

L'anémie a été combattue par des transfusions, de sang total beaucoup plus souvent que de purée globulaire. Ces transfusions n'ont pas toujours été aussi abondantes que cela eut été souhaitable.

C'est ainsi que le taux d'hématocrite n'a pu être amené à 25 % ou au dessus que chez quarante cinq malades (douze LAM et trente trois LAL) dont dix sont décédés sans rémissions (trois LAL et sept LAM), dix sept LAL et sept LAM dans les deux premières semaines, deux LAL et huit LAM ultérieurement. Le tableau III précise les résultats en fonction de l'hématocrite après transfusions.

	R E M I S S I O N			D E C E S			TOTAL
Hématocrite (%)	<20%	20-25 %	>25 %	< 20 %	20-25%	>25 %	
L.A.L.	5	7	26	9	2	3	52
L.A.M.	4	8	9	18	11	7	57
TOTAL	9	15	35	27	13	10	109

TABLEAU III: Résultats en fonction de l'hématocrite après transfusions.

A.B.: 1°) 04 malades (LAL) ont reçu, à l'étranger, un traitement dont nous ignorons les modalités détaillées mais sont entrés en rémission sans avoir reçu de transfusions (du moins dans notre service).

2°) 11 malades sont décédés sans avoir reçu aucune transfusion (3 LAL et 8 LAM).

Ce qui porte le total définitif à 109 plus 15 égalent 124 cas.

	R E M I S S I O N		D E C E S		TOTAL
Antibiothérapie	adaptée	non adaptée	adaptée	non adaptée	
L. A. L.	02	28	01	12	43
L. A. M.	06	12	04	26	48
TOTAL	08	40	05	38	91

TABLEAU IV : Résultats en fonction de l'antibiothérapie.

N.B.: 1°) 14 malades (quatre LAL et dix LAM) sont décédés sans avoir reçu d'antibiotiques.

2°) 19 malades (15 LAL et quatre LAM) sont entrés en rémission sans avoir reçu d'antibiotiques.

3°) quatre malades ont reçu, à l'étranger, un traitement dont nous ignorons les modalités précises, comme nous l'avons signalé plus haut, mais qui ont néanmoins été intégrés dans le tableau ci-dessus.

C / - Traitement de l'infection :

L'infection a été combattue chez 104 malades par des méthodes actives, comportant : antibiothérapie et transfusions leucocytaires.

1°) L'antibiothérapie a été appliquée au total chez 91 malades (43 LAL et 48 LAM), mais elle n'a pu être faite toujours de façon rigoureusement adaptée; un isolement suivi d'antibiogramme a été fait dans 13 cas (trois LAL et dix LAM) dont cinq sont décédés (un LAL et quatre LAM). 33 malades (19 LAL et 14 LAM) n'ont reçu aucun antibiotique : 19 sont entrés en rémission (15 LAL et quatre LAM) et 14 sont décédés (quatre LAL et 10 LAM).

2°) 13 malades ont reçu une ou plusieurs transfusions leucocytaires, les donneurs étant toujours des sujets atteints de leucémie myéloïde chronique. Sur ces 13 malades sept sont décédés : (quatre LAL et trois LAM) et six sont entrés en rémission (cinq LAL et un LAM). Les résultats en fonction de l'antibiothérapie adaptée ou non adaptée sont consignés dans le tableau IV.

Le tableau V nous donne les résultats obtenus en fonction des transfusions leucocytaires.

	R E M I S S I O N	D E C E S	TOTAL
L. L.	05	04	09
L. A. M.	01	03	04
T O T A L	06	07	13

TABLEAU V: Résultats en fonction des transfusions leucocytaires

N.B. : 111 malades dont 54 LAL et 57 LAM n'ont reçu aucune transfusion leucocytaire.

D/ - Traitement du syndrome hémorragique :

Le syndrome hémorragique a relevé, toujours, d'une corticothérapie, celle-ci entrant dans le protocole thérapeutique aussi bien des LAL que des LAM.

De plus, dix huit malades ont bénéficié de transfusions

plaquettaires à une ou plusieurs reprises : huit sont morts sans rémission (cinq LAL et trois LAM) et dix ont eu une rémission (six LAL et quatre LAM). (Voir tableau VI).

	R E M I S S I O N	D E C E S	TOTAL
L . A . L .	6	5	11
L . A . M .	4	3	7
T O T A L	10	8	18

TABLEAU VI : Résultats en fonction des transfusions plaquettaires

N.B.: 106 malades dont 52 LAL et 54 LAM n'ont pas fait l'objet de transfusions plaquettaires.

III - ASPECTS SYMPTOMATIQUES DES DECES

Bien qu'il soit **difficile** de relever une seule cause de décès pour un malade donné, nous avons essayé de déterminer les facteurs intervenus dans le décès des malades d'après les données enregistrées dans les dossiers et avons observé que l'anémie vient au premier rang, les hémorragies et le syndrome infectieux, en second rang; un tableau neurologique, dont l'analyse est hasardeuse a été observé 12 fois dont (cinq L/L et sept LAM). (Voir tableau VII).

	1ère semaine		2ème semaine plus tard				
	L/L	LAM	L/L	LAM	L/L	LAM	
Syndrome hémorragique	05	4	02	3	11	14	39
Syndrome infectieux	8	5	02	9	34	23	61
Anémie	10	12	3	8	38	33	104
Tableau neurologique			1	2	4	5	12
	23	21	8	22	87	75	236
	44		30		162		

TABLEAU VII : Facteurs de décès

N.B. : Ce chiffre, supérieur au nombre des malades, est du au fait que certains malades - la plupart en fait - **meurent** dans un tableau complexe (syndrome infectieux et hémorragique par exemple).

TROISIEME PARTIE

COMMENTAIRES

I - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE ET MORTALITE PRECOCE

II - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE ET INDUCTION DE LA REMISSION

A. Constatation personnelle

B. Comparaison avec les données de la littérature

III - PROGRES NECESSAIRE DANS LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

A. Mesures à envisager

B. Les conditions d'amélioration du traitement symptomatique

La première question posée par les résultats que nous venons d'exposer émerge de la première de nos constatations = 40 décès au cours des deux premières semaines de traitement. Dans quelle mesure ces décès peuvent-ils être évités ?

La seconde question est posée par la lecture de nos tableaux III à VI. Dans quelle mesure le traitement symptomatique influence-t-il les résultats thérapeutiques, et peut-on analyser la part de ses diverses composantes ?

La troisième question est prospective. Y a-t-il lieu d'aménager le traitement symptomatique pour le rendre plus efficace, et à quelles conditions cela est-il possible ?

I - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE ET MORTALITE PRECOCE

Nous avons enregistré 40 décès au cours des deux premières semaines, soit 32 p. cent de l'ensemble de notre série = un tiers des malades, en fait. Ces décès étaient-ils tous inévitables ?

Bien entendu, on peut d'abord invoquer à la décharge des thérapeutiques le fait qu'il n'existe pas de drogues antileucémiques constamment efficaces, ni d'associations de drogues, quel qu'en soit

le type et quelles qu'elles soient, qui entraînent une rémission dans 100 p. cent des cas. Les plus brillantes statistiques actuellement publiées comportent un taux d'échecs, variable selon les auteurs et selon le type de leucémie aiguë. Autrement dit, une partie des malades a toujours une (mal) chance statistique de mourir.

Cependant, la lecture des articles faisant le point des différentes modalités thérapeutiques et de leurs résultats laisse parfois le lecteur perplexe. Tout se passe comme si chaque cas était ramené à un dénominateur commun - l'envahissement malin -, avec des nuances - le type de leucose -, et des restrictions assez sommaires - l'âge des malades par exemple. L'expérience la plus quotidienne montre pourtant qu'il n'en est rien = il y a peu de cas semblable, chacun posant en fait des problèmes particuliers, sinon nouveaux, du moins agencés différemment. Ces variations ne sont au fond pas autre chose que celle des aspects symptomatiques de la maladie, c'est-à-dire surtout des signes d'insuffisance médullaire.

Pour que les résultats d'un schéma thérapeutique soient appréciés avec exactitude, il faut qu'il s'applique à des situations semblables - ou rendus semblables. En pratique, de la lecture des travaux cités au paragraphe précédent, on retire l'impression que le problème - majeur à nos yeux - de l'insuffisance médullaire (avec ses

manifestations = syndromes anémique, hémorragique et infectieux) est considéré comme résolu *à priori*. A vrai dire, il n'en est généralement pas question - **et** peut être, sans doute même, est-il résolu dans les centres qui publient ces travaux.

Il s'en faut qu'il en soit de même en Algérie. Les médecins de la Clinique Hématologique considèrent que les résultats doivent être examinés après 15 jours de traitement ; c'est à peu près le temps qu'il faut pour que le cycle cellulaire mitotique soit parcouru quatre fois en moyenne. On peut donc considérer que c'est aussi le temps qu'il faut pour que les drogues antimitotiques aient le temps de manifester leur action - par la diminution de la blastose sanguine, l'augmentation du nombre des érythrocytes et celle des polynucléaires circulants.

On peut en déduire que pendant les deux premières semaines, on ne peut compter sur le seul traitement antimitotique pour assurer la survie du malade. Celle-ci dépend de l'homéostasie sanguine - et le malade est trop souvent incapable de l'assurer tout seul - C'est l'insuffisance médullaire qui engendre l'anémie et l'hypoxémie qui s'ensuit, la faiblesse des défenses granulocytaires contre l'infection, la fragilité de l'homéostasie coagulolytique. C'est au seul traitement symptomatique que l'on peut recourir pour renforcer ces déficiences. C'est

donc à une insuffisance de ce traitement qu'il faut attribuer les décès frappant le tiers des malades durant les deux premières semaines.

Ces constatations ont aussi leur importance pour apprécier les résultats du traitement antileucémique. TANNOUS notait dans sa thèse qu'un même schéma thérapeutique (prednisone + vincristine) obtenait 75 p. cent de rémissions dans l'ensemble des LAL traités à Alger, alors que l'équipe de J. BERNARD obtient 85 p. cent de rémissions; cependant, il relevait que si l'on ne tenait compte dans la série algéroise que des malades traités pendant plus de deux semaines, le pourcentage de rémission augmentait jusqu'à 63. C'est donc bien dans les deux premières semaines que se joue le sort de près de 10 p. cent des LAL.

La lecture du tableau VII permet d'analyser plus avant des déficiences. Associées ou bien isolées, elles sont intervenues : 14 fois sous la forme d'hémorragies (sept LAL et sept LAM), 24 fois sous celle d'infection (dix LAL et 14 LAM) et 35 fois sous forme d'anémie (15 LAL et 20 LAM). On mesure par cette seule énumération l'importance relative des divers facteurs, l'anémie étant le plus constant ; on apprécie aussi son importance plus grande dans les LAM que dans les LAL. On en déduit immédiatement les efforts à faire, sur lesquels nous reviendrons.

II - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE ET INDUCTION DE LA REMISSION

Peut-on apprécier l'influence des modalités du traitement symptomatique sur les résultats de l'ensemble de la thérapeutique ? Voyons d'abord nos constatations, que nous confronterons ensuite avec les données recueillies dans la littérature. (tableaux à III à VII).

A) Constatations personnelles

Un premier fait = les facteurs de décès intervenus après 15 jours de traitement se classent suivant la même hiérarchie qu'elle pendant cette période initiale ; 71 fois l'anémie, 57 l'infection et 25 fois un syndrome hémorragique intervient. On notera, à la lecture du tableau VII, deux faits particuliers. Premièrement, anémie et infection interviennent plus fréquemment pour les LAL que pour les LAN, inversant la tendance de la période précédente. En second lieu, ces facteurs sont plus souvent associés durant la période dépassant deux semaines d'évolution que durant la période précédente, puisque dans celle-ci ces facteurs interviennent moins souvent que dans celle-là. Ces particularités méritent un bref commentaire.

Les décès survenus après la seconde semaine sont intervenus alors que le traitement spécifique avait eu le temps de commencer à agir. Les syndromes anémique, infectieux et hémorragique y sont donc provoqués, au moins en partie, par ce traitement spécifique dont on sait le caractère aplasiant. La phase initiale (que nous fixons de

façon un peu arbitraire à deux semaines) passée, le traitement symptomatique devient donc nécessaire pour pallier les effets conjugués de deux causes - la leucémie elle-même, et les drogues antimétaboliques. La plus grande susceptibilité que les LAL manifestent alors vis-à-vis de l'anémie et de l'infection s'explique sans doute par ce second facteur.

Un second fait résulte de la comparaison des nombres de malades entrés en rémission et décédés, classés selon l'importance de l'anémie. Lorsque l'hématocrite dépasse 25, on observe 35/59 rémissions (60 p. cent) et 10/50 décès (20 p. cent); lorsque l'hématocrite dépasse 20, on observe 50/59 rémissions (85 p. cent) et 23 sur 50 décès (46 p. cent). Dans les deux cas, le calcul statistique (test du chi-carré) montre qu'il y a une chance sur cent pour que la différence observée soit l'effet du hasard. On doit en conclure qu'il y a une relation entre le degré de l'anémie et la survenue d'une rémission. Cette relation est-elle de cause à effet, il est impossible de le dire sur ces seules constatations. Celles-ci conduisent tout de même à une conclusion pratique = l'avantage qu'il y a à lutter vigoureusement contre l'état anémique des sujets.

Les résultats observés en comparant les mêmes malades, mais classés en fonction de l'administration d'une thérapeutique anti-infectieuse ou anti-hémorragique substitutive (transfusions plaquettaires)

ne donnent pas lieu aux mêmes constatations. L'importance numérique des groupes de malades entrés en rémission ou décédés est équivalente, qu'ils aient bénéficié ou non de transfusions leucocytaires ou plaquettaires. Celles des malades décédés ou entrés en rémission selon qu'ils ont reçu ou non une antibiothérapie adaptée paraissent à première vue différentes: 8/48 rémissions (16 p. cent) et 5/43 décès (11 p. cent) lorsque l'antibiothérapie a été instituée après antibiogramme, mais le même calcul statistique montre que la probabilité d'intervention du hasard dans cette différence est très élevée, de l'ordre de 20%. (voir tableau VIII).

(1) Traitement empirique des infections non étiquetées =

Cephalotine	IV	4 mg
Methicilline	IV	8 mg
Carbenicilline	IV	20 mg
Gentamicine	IV	140 mg
Lincomycine	p.o.	1500 mg
Probenecid	p.o.	1250 mg

par jour et par mètre carré de surface corporelle (A.S.D. SPIERS, 1972)

(2) Prophylaxie des infections endogènes :

- d'origine cutanée : bains quotidiens, shampooing bi-hebdomadaire, douches vaginales
- d'origine respiratoire : crème antiseptique sur les orifices nasaux
Inhalations
 bains de bouche, gargarismes
- d'origine intestinale : antibiotiques non absorbables (gentamycine, vancomycine, mystatine associées) per os.

Tableau VIII : Mesures non spécifiques de lutte contre l'infection.
(conditions d'amélioration)

E) Comparaison avec les données de la littérature

Ces résultats ne peuvent être appréciés que comparativement, et pour chacun des trois déficits = érythrocytaire, granulocytaire et plaquettaire.

Le rôle pronostique de l'anémie est discuté. Pour s'en tenir à deux avis opposés, J. BERNARD l'estime nul et J. BOUSSER lui accorde de l'importance dans deux publications contemporaines (respectivement en 1964 et en 1966). En fait, il nous semble que ce facteur est négligé par certains auteurs parce que, comme l'écrit l'un d'eux, "la correction de l'anémie peut être accomplie sans difficulté" (J.A. WOLFF, 1972) : cette assertion est toute théorique dans sa généralité, l'expérience algérienne quotidienne démontrant amplement le contraire. On peut penser que l'anémie n'est pas un facteur important quand elle est convenablement corrigée: c'est loin d'être la règle pour nos malades. Une incidence indirecte de l'anémie est qu'elle favorise vraisemblablement la survenue d'hémorragie et d'infection lorsque le taux d'hémoglobine est au-dessous de 7 g (A.S.D. SPIERS, 1972). Notre conclusion personnelle est donc qu'il faut réparer l'anémie le mieux possible, un hémato-crite à 25 p. cent étant le minimum à atteindre.

L'infection est un phénomène bien connu au cours de toutes les hémopathies malignes. A elle seule, elle est responsable de la mort de 69 p. cent des malades du National Cancer Institute aux USA

(A.S. LEVINE, 1972) ; il s'agit de malades tous autopsiés, au nombre de 450 au total ; elle survient chez 45 p. cent des adultes leucémiques hospitalisés par BUDEY et collaborateurs. Les constatations exposées ci-dessus sont donc paradoxales, et ce paradoxe mérite explication. Pour tous les auteurs, le traitement efficace de l'infection conditionne largement le succès des traitements appliqués aux leucémiques.

Que l'infection soit fréquente parmi les leucémiques, à Alger comme ailleurs, le fait n'est pas discutable : plus des deux-tiers des malades ont dû recevoir des antibiotiques à un moment ou à un autre de leur évolution.

Si le pronostic n'en semble pas influencé, c'est donc que le traitement de ces infections a été insuffisant : la preuve en est qu'elles constituent le quart du total des facteurs de décès et que leur nombre croît avec la durée d'hospitalisation proportionnellement plus rapidement que celui des autres facteurs (tableau VII). Le risque infectieux s'accroît avec la prolongation du séjour hospitalier du fait de l'environnement (sélection des germes d'hôpital) et de l'affaiblissement des défenses du malade (action des corticoïdes et des antimétabolites). Si nous n'enregistrons pas davantage de succès, c'est vraisemblablement dû à deux faits : (1) le petit nombre de cas où l'antibiothérapie a pu être guidée par un antibiogramme et (2) même dans ce cas, "l'adaptation" de l'antibiothérapie a pu être fallacieuse - par l'étude des seuls foyers visibles alors que, pour ne citer que cet exemple, le caractère pathogène des germes intestinaux, habituellement saprophytes inoffensifs,

est maintenant reconnu chez les leucémiques.

Nous ne nous attarderons à commenter les effets des transfusions de plaquettes sur le syndrome hémorragique des malades. Leur nombre dérisoire indique assez l'inutilité de tout commentaire.

III - PROGRES NECESSAIRES DANS LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Les thérapeutes ayant la responsabilité du traitement des leucémiques sont donc confrontés à l'insuffisance de leur action symptomatique. Il n'est sans doute pas inutile d'analyser les conditions qui rendraient possible une amélioration de cette action.

A) Mesures à envisager

Le problème de l'anémie doit être envisagé tout d'abord. Il y a manifestement un décalage considérable entre sa correction à Alger et ailleurs : la force des choses amène à considérer qu'un malade qui a 30 p. cent comme taux d'hématocrite "est bien", alors qu'en **Amérique** du Nord ou en Europe il serait immédiatement transfusé. Les chiffres que nous avons cités dictent la conduite à suivre : tous les malades doivent être amenés au-dessus de 25 p. cent, ce qui ne devrait pas constituer un effort colossal, pour une trentaine de malades par an.

La question de l'infection se pose différemment. Aucun micro-organisme ne peut être considéré comme non-pathogène pour un leucémique : les publications font certes état des germes exotiques, sans doute à cause de leur intérêt, mais il est vraisemblable que des germes très ordinaires, très banaux sont de loin les plus fréquemment en cause. Aussi serait-il logique d'envisager trois étapes dans une approche systématique de ce problème = (1) l'étude dans chaque cas de leucémique infecté de tout foyer possible (collecte des urines, du sang, des selles, écouvillonnage des oreilles, du nez, de la gorge et de n'importe quelle lésion cutanée) y compris dans la période terminale = ceci devrait permettre (2) l'étude systématique des germes en cause chez les leucémiques traités à Algér (et sans doute sont-ils différents à l'entrée en service d'hôpital et après un temps de séjour.).

(3) Si une antibiothérapie adaptée est l'idéal, encore faut-il avoir fait assez de prélèvements pour être sûr du germe responsable et faut-il traiter le malade énergiquement avant même les résultats des examens bactériologiques : le tableau VIII indique la vigoureuse association préconisée par SPIERS.

Le traitement curatif ne suffit pas. Tout leucémique ayant moins de 500 polynucléaires par mm³ doit être considéré comme proche de l'infection, sinon comme infecté. La prévention peut comporter un traitement substitutif - transfusions leucocytaires - et un traitement palliatif - suppression des sources possibles de contamination. Les

transfusions leucocytaires sont actuellement aléatoires, puisqu'assurées à partir de malades atteints de leucémie myéloïde chronique = l'idéal serait de pouvoir disposer de leucocytes comme d'érythrocytes, et cela est techniquement possible. La suppression des sources possibles de contamination est un autre objectif ; pendant la dernière décennie, on a beaucoup parlé de "chambres exemptes de germes ", "d'ilôts de survie" où les patients sont maintenus en atmosphère aseptique, tout ce qui les approche (personnel, nourriture, matériel) étant au préalable décontaminé. Ces mesures sont probablement efficaces sur l'environnement du malade ; elles sont certainement très coûteuses ; peut être conduisent-elles à moins bien surveiller les malades à cause de l'assujettissement à une désinfection préalable. En tous cas, elles ont mis en relief le fait qu'une source majeure de contamination pour le malade était le malade lui-même, par les germes qu'il porte sur la peau, dans son tractus respiratoire et surtout par les Gram négatifs intestinaux : le tableau VIII indique les précautions recommandables.

Enfin le problème des hémorragies doit être évoqué. La plupart des hémorragies étant liée à la thrombopénie, les transfusions plaquettaires - dans les conditions que nous avons exposées dans notre première partie - sont indispensables. La question de leur administration préventive est plus discutable : il serait logique de les administrer à tout malade ayant moins de 20.000 plaquettes par mm³, mais il est difficile de prouver que cela soit réellement efficace et cela n'a pas été fait, à notre connaissance du moins. Enfin, la possibilité

de mécanismes hémorragiques autres que la thrombopénie devrait conduire à une analyse soigneuse de l'hémostase dans chaque cas , articulier.

B) Les conditions d'amélioration du traitement symptomatique

C'est pour des raisons de commodité que nous les classons en deux catégories : les conditions internes - celles qui dépendent de l'unité de soins elle-même, et les conditions externes - qui font partie de l'environnement de cette unité de soins.

Les conditions internes comportent deux aspects : l'attention clinique et biologique traditionnellement portée aux malades - et celle qui doit être portée à l'environnement du malade au sens large. Les problèmes symptomatiques posés par un leucémique sont analogues à ceux d'un grand opéré, et, tout bien considéré, plus complexes que la question du traitement anti-leucémique proprement dit. Celui-ci est choisi de façon arbitraire une fois le diagnostic cytologique posé; mais la surveillance du malade, clinique avant tout, nécessite une attention soutenue et adaptée à chaque cas. La lecture des dossiers des malades montre paradoxalement que la surveillance hématologique, qui est relativement simple et relève d'examens de laborantins, y occupe une place relative souvent plus importante que la surveillance clinique; qui est du ressort du médecin; bien évidemment, cette transcription n'est-elle pas un reflet exact de l'histoire du malade hospitalisé ; elle montre du moins que la systématisation de la vigilance symptomatique est moins poussée que celle de la vigilance hématologique.

Les conditions externes doivent être examinées avant de conclure. La définition des progrès symptomatiques établie plus haut nécessite la disponibilité de produits d'origine humaine, (sang et dérivés), de produits commerciaux (antibiotiques et antiseptiques) et le fonctionnement régulier d'analyses bactériologiques fidèles.

Le premier point a trop d'incidences sociales et culturelles pour qu'une amélioration spectaculaire soit à espérer; le second, qui est un problème d'organisation et le troisième, qui est une question à la fois de compétence et d'organisation, devraient pouvoir être plus rapidement améliorés.

A première vue, ces conditions externes paraissent totalement indépendantes de l'unité de soins qui en dépend. En fait, cela n'est pas tout à fait exacte. Il est rituel, dans toute unité de soins, d'entendre déplorer ces conditions externes, mais il n'est pas certain que cette prise de conscience généralisée débouche sur une action qui ait quelque efficacité. En fait, les thérapeutes ne prêtent peut-être

toujours une attention suffisante à ces questions, appliquer leur jugement à l'analyse des conditions externes de soins, choisir celles qui peuvent être modifiées par une pression adaptée, agir pour aboutir devrait être un souci équivalent à celui des soins proprement dit, bénéfique comme celle-ci aux malades.

C O N C L U S I O N

Nous venons de voir dans notre commentaire que nous ne pouvons compter, pendant les deux premières semaines de la maladie, sur le seul traitement antimitotique. Pendant cette phase visible de sa maladie, le patient est soumis aux risques liés à l'insuffisance myéloïde, qui se traduit comme nous l'avons vu par l'anémie, la neutropénie et les infections, la thrombocytopénie et les hémorragies.

Dans la série que nous avons étudiée, nous avons remarqué qu'un tiers de nos malades décédait :

d'anémie (71 p. cent des cas)

d'infection (57 p. cent des cas)

d'hémorragie (25 p. cent des cas).

La différence du pourcentage est due au fait que la plupart des malades meurent dans un tableau complexe faisant intervenir tous les facteurs.

Le traitement spécifique nous paraît donc d'une extrême importance.

Il va de soit que les transfusions de globules rouges sont indiquées en cas d'anémie très intense. Elles sont inutiles si l'anémie n'est pas intense. Aussi importantes sont les transfusions de plaquettes en cas de thrombocytopénie menaçante et les transfusions de granulocytes en cas neutropénie compliquée d'infections torpides.

Les antibiotiques doivent être rationnellement choisis et administrés selon leur spectre d'action et selon la sensibilité du germe, lorsqu'il

antibiogramme peut être fait. Chez un malade fortement neutropénique ce sont les transfusions de granulocytes qui sont nécessaires et qui s'avèrent fréquemment efficaces.

Au total nous pouvons dire que le traitement de la leucémie aiguë est une urgence médicale. Le traitement anti-leucémique spécifique à visée éradicative a d'autant plus de chance d'agir que si un traitement spécifique est énergiquement appliqué au départ.

Si le traitement spécifique (thèse TANNOUS) nous a permis d'obtenir globalement 60 p. cent de rémissions (LAL et LAM), avec une réanimation hémato-cancérologique bien menée, le nombre de rémissions pourraient certainement être amélioré.

.....
B I B L I O G R A P H I E
.....

- I. ALLEN, J.G., BOGARDUS, G., JACOBSON, L.O. and Spurr, C.L., 1947
Some observation on bleeding tendency in thrombocytopenic purpura.
Ann. Int. Med., 27, 382.
2. BERLIN, N.I., LAWRENCE, J.H. and Lee, H.C., 1951.
The life span of the red blood cell in chronic leukemia and polycythemia.
Science, 114, 385.
3. BERNARD, J. (1954).
Maladies du sang : un vol. à révision annuelle.
(Flammarion : Paris).
4. BERNARD, J., MATHE, G. et DROUHET, E. (1955)
Les infections à Candida au cours des hémopathies décompensées et leur traitement par la nystatine.
Le sang, 26, 490.
5. BERLIN, N.I. and LAWRENCE (1954).
The pathogenesis of the anemia of chronic leukemia:
Measurement of the life span of the red blood cell
with glycine-2-C14.
J. Lab. & Clin. Med., 44, 860.
6. BERLIN, 1951.
Red cell survival studies in normal and leukemia subjects.
Acta med. scandinav., suppl. 252.
7. BIERMAN, H.R. et al (1950).
The effect of transfusions and antibiotics upon the
duration of life in children with lymphogenous leukemia.
Journal of Pediatrics, 37, 455-462.
8. BODEY, G.P. (1970).
Epidemiological studies of Pseudomonas species in
patients with leukemia.
The American Journal of the Medical Sciences, 260, 82-89.

9. BODEY, G.P., BUCKLEY, M., SATHE, Y.S. & FREIREICH, E.J.(1966).
Quantitative relationships between circulating leukocytes
and infection in patients with acute leukemia.
Annals of Internal Medicine, 64, 328, 340.
10. BODEY, G.P. et al (1964).
Use of gamma globulin in infection in acute-leukemia
patients.
Journal of the American Medical Association, 190, 1099-1102.
11. BODEY, G.P., GEHAN, E.A., FREIREICH, E.J. and FREI III, E. (1971).
Protected environment prophylactic antibiotic program in
the chemotherapy of acute leukemia.
Amer. J. med. Sci. 262, 138.
12. BOIRON, M., PADLETTI, C., TUBIANA, M., SCHAPIRA, G., DAUSSET, J.
and BERNARD, J., 1965.
L'anémie des leucoses aiguës.
Semaine hôp. Paris, 31, 1123.
13. BOIRON, M.(1955).
L'anémie des leucoses aiguës.
Thèse, médecine, Paris.
14. BOTHWELL, T.H., HURTADO, A.V., DONOHUE, D.M. and FINCH, C.A., 1957.
Erythrokinetics. The plasma iron turnover as a
measure of erythropoiesis.
Blood, 12, 409.
15. BUCKNER, D. et al (1969).
Leukapheresis by continuous flow centrifugation (CFC)
in patients with chronic myelocytic leukemia (CML).
Blood, 33, 353-369.
16. CHEVALIER, P., 1953.
Les hémorragies des leucémies myéloïdes.
Bull. Acad. nat. méd., 137, 528.

17. COLLINS, D.H. and Rose, W.M., 1948.

The nature of anaemia in leukaemia.
J. Path. & Bact., 60, 63.

18. CROIZAT, P. and FAVRE-GILLY, J., 1949.

Les aspects du syndrome hémorragique des leucémies.
A propos de 12 cas de thrombocytopénie et d'un cas de
fibrinopénie.
Sang, 20, 417.

19. CROSBY, W.H. and Akeroyd, J.H., 1952.

The limit of hemoglobin synthesis in hereditary hemolytic
anemia. Its relation to the excretion of bile pigment.
Am. J. Med., 13, 273.

20. DACIE, J.V., Smith, M.D., WHITE, J.C. and MOLLIN, D.L., 1959.

Refractory normoblastic anaemia : a clinical and
haematological study of seven cases.
Brit. J. Haemat., 5, 56.

21. DAMESHEK, W. and GUNZ, F. (1964).

Leukemia, 2nd ed (GRUNE et STRATTON, New York).

22. DAMESHEK and SCHWARTZ, R.S., 1959.

Leukemia and autoimmunization - some possible relationships.
Blood, 14, 1151.

23. DENICOLA, DIGUGLIELMO, L. and TIMOSSI, G., 1958.

Study of the hemostatic and coagulation defect in patients
during roentgen therapy with particular reference to leukemias
and malignancies.
Am. J. Roentgenol., 79, 142.

24. DESFORGES, J.F., ROSS, J.D. and MOLONEY, W.C., 1960.

Mechanisms of anemia in leukemia and malignant lymphoma.
Am. J. Med., 28, 69.

25. EDSON, J.R. KRIVIT, W., WHITE, J.G. and SHARP, H.L. (1967)

Intravascular coagulation in stem-cell leukemia successfully treated by heparin.
J. Ped., 71, 342.

26. EYKYN, S., PHILLIPS, I & RIDLEY, M. (1971).

Gentamicin plus carbenicillin.
Lancet, i, 545-546.

27. EYRE, H.J. et al (1971).

Leukocyte transfusions : function of transfused granulocytes from donors with chronic myelocytic leukemia.
Blood, 36, 432-442.

28. FISCHER, J. (1968).

Aplasies et hypoplasies au cours du traitement d'induction des leucémies aiguës myéloglastiques.
Thèse, médecine, Paris.

29. FREEMAN, G., 1952.

In : Proc. 2nd Conf. on Folic Acid Antagonists in Leukemia Treatment.
Blood, 7, 153.

30. FREEMAN, G., 1952.

The anticoagulant effect of bacterial polysaccharides in normal and thrombocytopenic plasma of leukemia.
Blood, 7, 235.

31. FREEMAN, G., and BUCKLEY, E.S., Jr. 1954.

Serum polysaccharide and fever in thrombocytopenic bleeding of leukemia.
Blood, 9, 586.

32. FREEMAN, G., and HYDE, J.S., 1952.

Roles of prothrombin activity, heparin-protamine titer and platelet concentration in bleeding of leukemia.
Blood, 7, 311.

33. FREI, E., III LEVIN, R.H., BODEY, G.P. MORSE, E.E. & FREIREICH, E.J. 1965.

The nature and control of infections in patients with acute leukemia.

Cancer Research, 25, 1511-1515.

34. FREIREICH, E.J., JUDSON, G. & LEVIN R.H. (1965).

Separation and collection of leukocytes.

Cancer Research, 25, 1516-1520.

35. FREIREICH, E.J., SCHMIDT, P.J., SCHNEIDERMAN, M.A. and FREI, E., III, 1959.

A comparative study of the effect of transfusion of fresh and preserved whole blood on bleeding in patients with acute leukemia.

New England J. Med., 260, 6.

36. FREYMAN, J.G., BURRELL, S.B. and MARLER, E.A., 1958.

Role of hemolysis in anemia secondary to chronic lymphocytic leukemia and certain malignant lymphomas.

New England J. Med., 259, 847.

37. GAYDOS, L.A., FREIREICH, E.J., and MANTEL, N., 1962.

The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia.

New England J. Med., 266, 905.

38. GRALNICK, H.R., BAGLEY J. and ABRELL, E. (1972).

Heparin treatment for hemorrhagic diathesis of acute promyelocytic leukemia.

Amer. J. Med., 52, 167.

39. GUNZ, F.W., and HOUGH, R.F., 1956.

Acute leukemia over the age of fifty. A study of its incidence and natural history.

Blood, 11, 882.

40. HENDERSON, E.S. (1967).

Treatment of acute leukemia.

Seminars in Hematology, 6, 271-319.

41. HENDERSON, E.S. (1968).
Treatment of acute leukemia.
Annals of Internal Medicine, 69, 628-632.
42. HERSH, E.M. et al (1965).
Causes of death in acute leukemia.
Journal of the American Medical Association, 193,99-103.
43. HIRSCH, E.O. and GARDNER, F.H., 1952.
The transfusion of human blood platelets. With a note
on the transfusion of granulocytes.
J. Lab. & Clin. Med., 39, 556.
44. HOLLAND, J.F. et al (1970).
"Germ-free" research in acute myelocytic leukemia.
Abstracts of the 13th International Congress of Hematology,
Munich, P. 403.
45. HUFF, R.L., HENNESSY, T.E., GARCIA, J.F., ROBERTS, B.M. and LAWRENCE,
J. H., 1950.
Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and
in patients having various hematopoietic disorders.
J. Clin. Invest., 29, 1041.
46. JAMESON, B. et al (1971).
Five-year analysis of protective isolation.
Lancet, i, 1034-1040.
47. KEIDERLING, W., HEILMEYER, L., BILGER, R. And BERNAUER, H., 1958.
Über chronische refraktäre Anämien mit sideroblastischem
Knochenmark (Anemia refractoria sideroblastica).
Folia haemat., 2,49.
48. LAPORTE, N., RAYMOND, R. & LAFLEUR, L. (1967).
Recherche d'agents infectieux du genre mycoplasma dans
les leucémies infantiles.
L'Union Médicale du Canada, 96, 1345-1350.

49. LEBON, P. (1968).

Guérison d'un noma au cours de l'évolution d'une leucémie
myéloblastique.
Algérie méd., 62, 347.

50. LEWIS, J.H., BURCHENAL, J.H., ELLISON, R.R., FERGUSON, J.H. PALMER, J.H.,
MURPHY, M. L. and ZUCKER, M. B., 1957.

Studies of hemostatic mechanisms in leukemia and thrombocy-
topenia.
Am. J. Clin. Path., 28. 433.

51. MCLAUGHLIN, J.E. & REEVES, D.S. (1971).

Clinical and laboratory evidence for inactivation of
gentaminin by carbenicillin.
Lancet, i, 261-264.

52. MATHE, G., SCHWARZENBERG, L. SCHNEIDER, M., AMIEL, J.-L., CATTAN, A.
et SCHLUMBERGER, J.R. (1966).

Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 117, 711.

53. MESSARITAKIS, J., PYROVOLAKIS, J., DOURDOUREKAS, D. and GARDIKAS, C.
(1970).

One and two stage factor VIII activity in acute leukemia.
Acta Haemat., 43, 341.

54. NATHAN, D.G. and BERLIN, N.L. 1959.

Studies of the rate of production and life span of erythrocytes
in acute leukemia.
Blood, 14, 935.

55. PERRY, S., 1957.

Coagulation defects in leukemia.
J. Lab. & Clin. Med., 50, 229.

56. PREISLER, H.D., GOLSTEIN, I.M. & HENDERSON, E.S. (1970).

Gastrointestinal "sterilization" in the treatment of patients
with acute leukemia.
Cancer, 26, 1076-1081.

57. RAND, J.J., MOLONEY, W.C. and SISE, H.D.(1969).
Coagulation disorders in acute promyelocytic leukemia.
Arch. Int. Med., 123, 39.
58. RAYBAUD, A. et FANTIN, J. (1958).
La varicelle hémorragique et ses rapports avec la leucose aig.
La Presse Méd., 66, 1809.
59. SAMAMA, M. and COLOMBANI, J., 1956.
Le temps de Quick et ses facteurs au cours des leucoses.
Sang, 27, 304.
60. SCHIMPF, S. et al. (1961).
Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile
patients with cancer and granulocytopenia.
New England Journal of Medicines, 284, 1061-1065.
61. SOULIER, J.P., ALAGILLE, D. and LARRIEU, M.J., 1957.
Physiopathologie des hémorragies au cours des hyperplaquettes.
Etude de l'hémostase chez 27 malades.
Sang, 28, 277.
62. SOULIER, J.P., and DAUSSET, J., 1950.
Les troubles de la crase sanguine dans les leucémies aiguës.
Etude biologique et thérapeutique.
Sang, 21, 602.
63. SPAET, T.H., 1956.
Anticoagulants derived from platelets. In.
Proc. 6th Congr. Internat. Soc. Hematology.
New York : Grune & Stratton.
64. SPIERS, A.S.D. (1972).
Chemotherapy of acute leukemia.
Clinics in Haemat., 1, 127.

65. STEFANINI, M. and DAMESHEK, W., 1955.
The Hemorrhagic Disorders.
A Clinical and Therapeutic Approach, p. 192,
New York : Grune et Stratton.
66. STAUSS, R.R., PAUL, B.B., JACOBS, A.A., SIMMONS, C. & SBARRA, A.J. (1971)
The metabolic and phagocytic activities of leukocytes from
children with acute leukemia.
Cancer Research, 30, 480-488.
67. THIERSCH, J.B. and PHILLIPS, F.S., 1959.
Effects of 4-amino-pteroylglutamic acid in dogs with special
reference to megaloblastosis.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 71, 484.
68. TROUP, S.B., SWISHER, S.N. and YOUNG, L.E., 1960.

The anemia of leukemia, Am. J. Med., 28, 751.
69. WASI, P. and BLOCK, M., 1961.

The mechanism of the development of anemia in untreated
chronic lymphatic leukemia.
Blood, 17, 597.
70. WEINSTEIN, I.M. and LEROY, G.V., 1953.

Radioactive sodium chromate for the study of survival of
red blood cells. II. The rate of hemolysis in certain
hematologic disorders.
J. Lab. & Clin. Med., 42, 368.
71. WETHERLEY-MEIN, G., EPSTEIN, I.S. FOSTER, W.D. and GRINES, A.J., 1958.

Mechanisms of anaemia in leukaemia.
Brit. J. Haemat., 4, 281.
72. WINTROBE, M.M. (1967)

Clinical Hematology, 6th ed. (Grune and Statton: New York)
73. WOLFF, J.A. : (1972)

Acute leukemia in children
Clinics Haemat., 1, 189.

BIBLIOGRAPHIE : ADDITIF

74. BERNARD, J. , BOIRON, M. MANUS, A., LEVY, JP. , BRIERE, J. et DUMONT, J. (1964).

Etude des facteurs influençant la durée de survie dans les leucémies aiguës.
Schweiz. Med. Wschr, 94, 109.

75. BOUSSER, J., PIGUET, H. et BERTHIER, J..M. (1966).

La leucose aiguë de l'adulte. II : Etude pronostique à propos de 140 observations.
Sem. Hôp. Paris, 20, 1235.

76. LEVINE, A.S., GRAW, R.G. and YOUNG, R.C. (1972).

Management of infections in patients with leukemia and lymphoma : current concepts and experimental approaches.
Sem. Hem., 9, 141.

77. BODEY, G.P., NIES, B.A. and FREIRICH, E.J. (1965).

Multiple organism septicemia in acute leukemia. Analysis of 54 episodes.
Arch. Intern. Med., 116, 266.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	page i
ETAPES THEORIQUES DU TRAITEMENT.....	4
ETUDES DES CAS PERSONNELS	30
COMMENTAIRES	41
CONCLUSION	56
BIBLIOGRAPHIE	59

